

BMG

Immuno Enzymometric Assay

ベータ2-マイクログロブリンキット

ST Eテスト「TOSOH」II (BMG)

ST AIA-PACK BMG

この添付文書をよく読んでから使用してください。

ST E テスト「TOSOH」II (BMG) 免疫反応試薬

EIA 法による血清、ヘパリン血漿又は尿中の
 β_2 -マイクログロブリン (BMG) 測定用試薬

【全般的な注意】

1. 本品は体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的には使用しないでください。
2. 疾患の診断には他の検査成績や臨床症状を考慮して総合的に判断してください。
3. 添付文書以外の使用については保証を致しません。
4. 本キットの構成試薬には、HBs 抗原、HIV 抗体及び HCV 抗体が陰性であることが確認されていますが被検検体の取扱いと同様に取扱いには注意してください。
5. 全自動エンザイムイムノアッセイ装置をご使用の際には、装置添付の取扱説明書をよく読んでから使用してください。
6. 本品は全自動エンザイムイムノアッセイ装置 AIA-1200 シリーズ、AIA-600 での使用はできません。

【形状・構造等 (キットの構成)】

本製品のご使用の際には、本添付文書のほかそれぞれの添付文書もご参照ください。

1. E テスト「TOSOH」II (BMG) 免疫反応試薬
抗 β_2 -マイクログロブリンマウスモノクローナル抗体固定化ビーズ
抗 β_2 -マイクログロブリンウサギポリクローナル抗体
アルカリ性ホスファターゼ結合物
2. E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品セット
E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (1)
E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (2)
E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (3)
E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (4)
E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (5)
E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (6)
3. E テスト「TOSOH」II (BMG) 検体希釈用濃縮液
4. E テスト「TOSOH」II 基質セット (ラベルに桃色で SUB II と表示)
1) E テスト「TOSOH」II 基質
4-メチルウンベリフェリルン酸
2) E テスト「TOSOH」II 基質溶解液
5. E テスト「TOSOH」II 洗浄液
6. E テスト「TOSOH」II 分注液

【使用目的】

血清、血漿又は尿中の β_2 -マイクログロブリン (BMG) の測定

【測定原理】

1. 特徴

- 1) 全自動エンザイムイムノアッセイ装置 (AIA-1200 シリーズ及び AIA-600 を除く) を用いて、短時間で自動測定できます。(抗原抗体反応時間は 10 分)
- 2) 高親和性抗 β_2 -マイクログロブリン抗体を用いた 1 ステップサンドイッチ EIA (IEMA) 法です。
- 3) 抗 β_2 -マイクログロブリンモノクローナル抗体と酵素標識された抗 β_2 -マイクログロブリンポリクローナル抗体が、試薬カップに凍結乾燥状態で封入されているため、試薬調製の必要がありません。
- 4) 抗原抗体反応から蛍光測定まで専用の試薬カップ内で行われるため、コンタミネーションやキャリーオーバーがほとんどありません。
- 5) 放射性同位元素を使用していないので、そのための特殊な設備を必要としません。

2. 測定原理

本法の原理は、2 種類の抗体を用いた 1 ステップサンドイッチ EIA (IEMA) 法です。磁性ビーズに固定化された抗 β_2 -マイクログロブリンモノクローナル抗体と、酵素としてアルカリ性ホスファターゼが標識された抗 β_2 -マイクログロブリンポリクローナル抗体とが、凍結乾燥体として試薬カップに封入されています。この試薬カップに分注水と検体を添加すると、凍結乾燥試薬が溶解し抗原抗体反応が開始します。一定時間、一定温度で抗原抗体反応をした後、洗浄水で洗浄することにより遊離の酵素標識抗体と検体成分を除去します (B・F 分離)。その後、磁性ビーズに結合した酵素活性を測定するため酵素基質として 4-メチルウンベリフェリルン酸を添加し、酵素反応の結果得られる蛍光物質 (4-メチルウンベリフェロン) の生成速度を測定することにより、検体中の β_2 -マイクログロブリン濃度を知ることができます。

【操作上の注意】

1. 検体には新鮮な血清、ヘパリン血漿又は尿を用いてください。血漿はヘパリン血漿以外はいりません。血清又はヘパリン血漿を分取する場合は、溶血させないようにご注意ください。検体を保存する場合は 2～8℃は避け、-20℃以下で凍結保存してください。
2. 凍結保存検体の凍結融解の繰り返しは避けてください。
3. 検体の希釈には BMG 検体希釈液を用い、十分に混和してください。
- * 4. 妨害物質
ヘモグロビンは 390 mg/dL まで、遊離型ビリルビンは 17 mg/dL まで、抱合型ビリルビンは 18 mg/dL まで、脂質は 1,600 mg/dL まで、アルブミンは 5.0 g/dL まで、アスコルビン酸は 20 mg/dL まで、ヘパリンは 100 U/mL (日本薬局方定量法による) まで、それぞれ検体に添加しても測定値に影響を与えないことが確認されています。
5. EDTA 又はクエン酸を含む検体は低値を示すことがあります。
6. 2～8℃保存されていた試薬をご使用の際には、15～25℃に戻してからご使用ください。
7. 採尿直後に測定を実施しないときの尿は、速やかに pH を中性付近に調整するか、又は BMG 検体希釈液で 5 倍に希釈して -20℃以下で凍結保存してください。なお採尿の際には防腐剤の使用は避けてください。

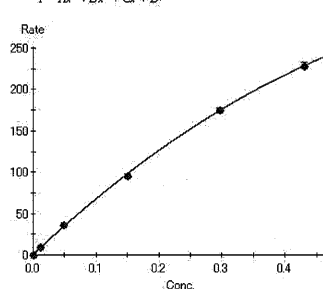
【用法・用量 (操作方法)】

1. 試薬の調製法及び調製後の貯法・有効期間
- * 1) 免疫反応試薬
E テスト「TOSOH」II (BMG) 免疫反応試薬の防湿袋を開封してご使用ください。開封後は、15～25℃放置で 1 日、2～8℃保存で 7 日間有効です。
- * 2) 検体希釈液
E テスト「TOSOH」II (BMG) 検体希釈用濃縮液を精製水で 10 倍希釈して調製します。開封後あるいは調製後は密封し 2～8℃で保存するならば 7 日間有効です。また、使用の際には 15～25℃に戻してから使用してください。但し、全自動エンザイムイムノアッセイ装置に検体希釈液を架設しない場合 (自動希釈機能を利用しない場合) に限り、ST とラベル表示された免疫反応試薬で測定する場合は、毎回使用後直ちに密封し 2～8℃で保存するならば 90 日間有効です。
- 3) 標準品
E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (1) は液体ですので、開封後、そのままご使用ください。E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (2)～(6) は凍結乾燥品ですので、それぞれ精製水 1.0 mL で溶解してご使用ください。いずれも、開封後あるいは調製後は密封するならば、2～8℃保存で 1 日間有効です。E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品の表示濃度は社内標準品を基準として決めたものです。
- 4) 基質液
E テスト「TOSOH」II 基質 1 びんに E テスト「TOSOH」II 基質溶解液 1 びん (100 mL) を加えて基質液を調製してください。調製後は、遮光下、15～25℃で 3 日間、2～8℃保存で 7 日間有効です (直射日光、紫外線に当たらないように注意してください)。
- 5) 洗浄水
E テスト「TOSOH」II 洗浄液 1 びんを適量の精製水で希釈して 2.5 L とし、濃度勾配を生じないように十分に混和して、洗浄水を調製してください。調製後は 15～25℃放置で 30 日間有効です。
- 6) 分注水
E テスト「TOSOH」II 分注液 1 びんを適量の精製水で希釈して 5 L とし、濃度勾配を生じないように十分に混和して、分注水を調製してください。調製後は 15～25℃放置で 30 日間有効です。
2. 必要な器具・器材・試薬等
- * 1) 検体測定時には精度管理用サンプルを測定し、ご施設での日常の精度管理を実施してください。なお、精度管理用サンプルとしては、別売の弊社コントロールをお薦めします。
- 2) 測定の際には、必要に応じてピペット、サンプルカップ、サンプルチップ等をご用意ください。
3. 測定 (操作) 法
- 1) E テスト「TOSOH」II (BMG) 免疫反応試薬の試薬カップのアルミシールを破ります。
- 2) この試薬カップに分注水 135 μ L と、標準品又はあらかじめ検体希釈液で希釈した血清、ヘパリン血漿又は尿 15 μ L を正確に加え、磁石で磁性ビーズを振動させながら攪拌し、37℃で 10 分間、抗原抗体反応を行います。なお通常は、血清又はヘパリン血漿は 51 倍、尿は 5 倍に希釈して測定します。
- 3) 試薬カップを洗浄水で洗浄し、未反応の酵素標識抗体及び検体成分を除去します (B・F 分離)。
- 4) 基質液を一定量注入した後、磁性ビーズを振動・攪拌させながら、酵素反応により生成した蛍光物質の蛍光強度を落射型蛍光光度計を用いて、励起波長 363 nm、蛍光波長 447 nm で測定し、蛍光物質の生成速度を算出します。
- * 5) 標準品に対する蛍光物質の生成速度から検量線を作成し、検体中の β_2 -マイクログロブリン濃度を算出します。
なお、検量線は次の場合に作成します。
① 免疫反応試薬のロットの変更時
② 同一の免疫反応試薬ロットにおいて 90 日を超えた場合
③ 精度管理用サンプルの値が変動するなど検量線の状態が適切でないと考えられた場合
- * 6) 測定結果が血清及び血漿検体で 20 mg/L、尿検体で 2 mg/L を超えたときは、検体希釈液を用いて適宜希釈率を変えて更に検体を希釈し、同様の操作 1)～5) により再測定します。

* 全自動エンザイムイムノアッセイ装置 AIA-1800 を使用したときに得られる検量線の例を次に示します。(検量線の濃度範囲は、血清及び血漿検体では 51 倍、尿検体では 5 倍希釈にて測定された検体の濃度に相当しますので、それぞれ測定範囲の 1/51、1/5 の値で表示されます。)

[#BMG-034] Calibrator Lot. 2000405406070000

$$Y = Ax^2 + Bx^2 + Cx + D$$



- 【測定結果の判定法】
1. 測定結果の判定
- *1) E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品セットを用いた検量線から得られた濃度に希釈倍率を乗じて、検体中の β_2 -マイクログロブリン濃度を算出します。(装置で自動希釈により測定した場合は、自動的に希釈倍率を乗じた結果となります。一方、手希釈により測定した場合は、得られた濃度に希釈倍率を乗じて算出してください。)
- 2) 結果を判定するための基準値は各検査施設で設定してください。
- *3) 参考基準範囲
健康者の血清 (161 例) 及び尿 (54 例) 中の β_2 -マイクログロブリン濃度を測定した結果は、血清で 0.85～1.62 mg/L、尿で 0.027～0.265 mg/L でした。なお、参考基準範囲は種々の要因で変動しますので、各施設にて設定願います。
2. 判定上の注意
疾患の診断には他の検査成績や臨床症状を考慮して総合的に判断してください。

【臨床的意義】

β_2 -マイクログロブリン (BMG) は、100 個のアミノ酸残基 (分子量約 11,800) からなる低分子たん白質で糖鎖を含まない一本鎖ポリペプチドです。1968 年 Berggard と Bearn (1) によって尿管性蛋白尿を伴った慢性カドミウム中毒症患者の尿から初めて単離精製されました。 β_2 -マイクログロブリンはリンパ球などの有核細胞で産生され、免疫グロブリン G (IgG) や組織適合性抗原であるヒト白血球抗原 (HLA) の不変部と類似構造をもっています (2-5)。

各種腎疾患患者における血中及び尿中 β_2 -マイクログロブリン値と腎糸球体あるいは尿管との関連が報告 (6) されて以来、その臨床的意義が高まってきました。通常、 β_2 -マイクログロブリンは腎糸球体基底膜を容易に通過し、尿管において大部分が再吸収され異化されます。したがって、尿管に再吸収障害があると β_2 -マイクログロブリンが尿中に多量に排泄されることとなります。一方、腎糸球体濾過値 (GFR) が低下すると血中の β_2 -マイクログロブリン濃度が上昇するため、両疾患の鑑別が可能です (7)。

尿中 β_2 -マイクログロブリンが上昇する疾患には、慢性カドミウム中毒症 (8)、Fanconi 症候群、Wilson 病などが、一方、血清 β_2 -マイクログロブリンが上昇する疾患には慢性腎炎、ネフローゼ症候群、悪性腫瘍、自己免疫疾患などがあり、 β_2 -マイクログロブリンの測定はそれらの疾患の診断、経過及び予後判定に応用されています (9-12)。AIDS 患者でも血清 β_2 -マイクログロブリン値が上昇することから、その経過観察に血清 β_2 -マイクログロブリン値のモニターが有用であるとの報告 (13-16) がなされています。

- 【性能】
1. 感度
- 1) E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (1) の蛍光単位 (FU、Rate とも呼ぶ) は 8(nmol/ (L·s)) 以下です。
- 2) E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (1) と E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (6) の FU を測定して、 β_2 -マイクログロブリン濃度に対する FU の比 [注] を求めると、200～2,000 (nmol/ (L·s)) / (mg/L) となります。
- 3) E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品 (1) ～ (6) の FU は、(1) < (2) < (3) < (4) < (5) < (6) です。
- [注] FU の比は、下式により計算しました。
- FU の比 = (A - B) / C
- A: 標準品 (6) の FU (nmol/ (L·s))
- B: 標準品 (1) の FU (nmol/ (L·s))
- C: 標準品 (6) の BMG 濃度 (mg/L)

2. 正確性
- β_2 -マイクログロブリン濃度が 0.01～0.18 mg/L の既知濃度検体 [注] を測定するとき、その測定値は表示濃度の 100±20% 以内です。
- [注] 既知濃度検体とは、東ソー BMG 標準品を対照として E テスト「TOSOH」II (BMG) を用いて測定し、表示値を定めたものをいいます。
3. 同時再現性
- β_2 -マイクログロブリン濃度が 0.01～0.18 mg/L の異なる 2 種類の検体をそれぞれ 10 回同時に測定するとき、それぞれの測定値の変動係数は 15% 以下です。

- *4. 測定範囲：血清及び血漿検体 0.1 ～ 20 mg/L
尿検体 0.01 ～ 2 mg/L
(希釈後 (血清及び血漿は 51 倍、尿は 5 倍) の濃度では、0.002～0.4 mg/L に相当します。)
- 低濃度検出限界 0.1 mg/L (血清及び血漿検体) 又は 0.01 mg/L (尿検体) は、標準品 (1) ～ (6) の測定値から検量線を作成し、標準品 (1) の FU の推定平均値 (y 切片) + 2 × SD (10 回測定の標準偏差) の濃度換算値に希釈倍率を乗じることと算出しました。
- 抗原過剰により誤って低い値が報告される現象は、血清及び血漿検体で 102 mg/L、尿検体で 10 mg/L 以下の濃度ではおこりません。(希釈後の濃度では、それぞれ 2 mg/L に相当します。)

5. 相関性試験成績
- 本法 (y) と弊社 EIA 法 (x) との相関性を検討した結果は以下のとおりです。
- 血清 y = 1.000 x + 0.081
r = 0.998
n = 48
- 尿 y = 1.007 x + 0.001
r = 0.999
n = 44
- なお、本法でヘパリン血漿 (y) と血清 (x) との相関性を検討した結果は以下のとおりです。
- y = 0.982 x - 0.096
r = 0.986
n = 67

- 【使用上又は取扱上の注意】
1. 使用上の注意
- 1) 使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
- *2) 試薬トレイ間での試薬カップの載せ替えは、試薬の誤った識別につながりますので、絶対に行わないでください。特に、免疫反応試薬を試薬トレイごと架設する機種は、項目名及びロット番号の識別を試薬トレイのバーコード情報でのみ行い、個々の試薬カップのドットコードでは行いませんのでご注意ください。
- *3) 検量線の有効期間は 90 日です。これを過ぎた場合は、新たに検量線を作成してください。また、精度管理用サンプルの測定値が変動するなど検量線の状態が適切でないと考えられる場合には、90 日以内であっても検量線を作成しなおしてください。

- 4) 測定には新鮮な検体を用いてください。検体の保存が必要な場合には凍結して保存してください。凍結融解の繰り返しは避けてください。
- 5) 試験器具などの汚れは判定を誤らせることがありますので、清浄なものを使用してください。
- 6) 本製品のご使用に当たっては、次に示す別売の試薬と組み合わせてください。
- E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品セット
E テスト「TOSOH」II (BMG) 検体希釈用濃縮液
E テスト「TOSOH」II 基質セット (ラベルに桃色で SUB II と表示)
E テスト「TOSOH」II 洗浄液
E テスト「TOSOH」II 分注液
- 7) 本品は血清、ヘパリン血漿又は尿中の β_2 -マイクログロブリン測定試薬ですので、検体には上記以外のものを用いしないでください。なお、血漿にはヘパリン血漿を用いてください。
- *8) 検体には HAMA (Human Anti-mouse Antibody) を含むものがありますが、マウスモノクローナル抗体を用いた測定系では正しい測定値が得られないことがあります。また、各種疾患の治療等の目的でご使用になった薬物の影響により、測定値が変動することがあります。疾患の診断には他の検査成績や臨床症状を考慮して総合的に判断してください。

2. 取扱い上 (危険防止) の注意
- 1) 試料 (検体) は HIV、HBV、HCV 等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。検査にあたっては感染の危険を避けるために使い捨て手袋を着用し、また口によるビベッティングを行わないでください。
- 2) 本品には保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれています。使用に際しては、誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合には水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けてください。

3. 廃棄上の注意
- 1) 本品には保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれています。アジ化ナトリウムは鉛管・銅管と反応して爆発性のある金属アジドを生成することがありますので、廃棄する場合は、多量の水で薄めるようにしてください。
- 2) 検体の付着したビベットチップ、手袋などの器具及び測定終了後の試薬カップはオートクレーブ (例えば 121℃、20 分以上) などで滅菌後廃棄してください。
- 3) 試薬及び器具等を廃棄する場合には、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁防止法等の規定に従って処理してください。

- 【貯蔵方法及び有効期間】
1. 貯蔵方法 2～8℃保存
2. 有効期間 12 ヶ月
※使用期限は、箱、アルミ袋及びトレイのラベルに記載されています。

* * 【包装単位】

品番	品名	包装
0025259	E テスト「TOSOH」II (BMG) 免疫反応試薬	100 回測定分

※別売品

品番	品名	包装
0015359	E テスト「TOSOH」II (BMG) 標準品セット	標準品 (1): 1.0 mL 入り ×2 本 標準品 (2)-(6): 各 1.0 mL 用 ×2 本
0015559	E テスト「TOSOH」II (BMG) 検体希釈用濃縮液	10 mL 入り ×4 本
0015968	E テスト「TOSOH」II 基質セット E テスト「TOSOH」II 基質 E テスト「TOSOH」II 基質溶解液	100 mL 用 ×2 本 100 mL 入り ×2 本
0015955	E テスト「TOSOH」II 洗浄液	100 mL 入り ×4 本
0015956	E テスト「TOSOH」II 分注液	100 mL 入り ×4 本

- 【主要文献】
1. Berggard, I. and Bearn, A. G.: Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -globulin occurring in human biological fluids. J. Biol. Chem., **243**, 4095-4103 (1968).
2. Peterson, P. A., Cunningham, B. A., Berggard, I. and Edelman, G. M.: β_2 -microglobulin - a free immunoglobulin domain. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **69**, 1697-1701 (1972).
3. Nakamura, K., Tanigaki, N. and Pressman, D.: Multiple common properties of human β_2 -microglobulin and the common portion fragment derived from HL-A antigen molecules. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **70**, 2863-2865 (1973).
4. Grey, H. M., Kubo, R. T., Colon, S. M., Poulik, M. D., Cresswell, P., Springer, T., Turner, M. and Strominger, J. L.: The small subunit of HL-A antigens is β_2 -microglobulin. J. Exp. Med., **138**, 1608-1612 (1973).
5. Peterson, P. A., Rask, L. and Lindblom, J. B.: Highly purified papain-solubilized HL-A antigens contain β_2 -microglobulin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **71**, 35-39 (1974).
6. Peterson, P. A., Evrin, P. E. and Berggard, I.: Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria : Determinations of urinary excretion of β_2 -microglobulin, albumin, and total protein. J. Clin. Invest., **48**, 1189-1198 (1969).
7. 高杉昌幸、廣田達哉、長谷川浩、木村耕太郎、坂本茂、井林博：血中および尿中 β_2 -microglobulin の臨床的研究－Radioimmunoassay による基礎的検討－, RADIOISOTOPES, **26**, 640-643 (1977).
8. 金井正光ほか：イタイイタイ病患者とその家族における尿中および血中 β_2 -microglobulin 測定の臨床的意義について, 最新医学, **31**, 1793 (1976).
9. 河合 忠、金 衡仁： β_2 -microglobulin 定量の臨床的応用に関する研究 I. 腎疾患における血清・尿 β_2 -microglobulin の変動, 最新医学, **31**, 354-363 (1976).
10. 金 衡仁、河合 忠： β_2 -microglobulin 測定の臨床的応用に関する研究, 臨床病理, **24**, 681- (1976).
11. 地曳和子、出村 博、福永隆幸、山中優和子、星野優子、出村黎子、鎮目和夫：悪性腫瘍における血中 β_2 -microglobulin についての検討－tumor marker としての意義－, 最新医学, **35**, 819-825 (1980).
12. 金 衡仁： β_2 -マイクログロブリン、臨床病理, **31**, 474-479 (1983).
13. Bhalla, R. B., Safai, B., Pahwa, S. and Schwartz, M. K.: β_2 -microglobulin as a prognostic marker for development of AIDS. Clin. Chem., **31**, 1411-1412 (1985).
14. Bhalla, R. and Schwartz, M. K.: Routine use of β_2 -microglobulin assay. Clin. Chem., **33**, 1957- (1987).

15. Lambin, P., Lefrere, J. J., Doinel, C., Fine, J. M., Salmon, D. and Salmon, Ch.: Neopterin and β_2 -microglobulin in serum of HIV seropositive subjects during a two-year follow-up. Clin. Chem., **34**, 1367-1368 (1988).
16. Lefrere, J., Fine, J., Marneux, M., Lambin, P. and Salmon, C.: Follow-up of monoclonal gammopathies in a symptomatic HIV-infected subjects., Clin. Chem., **35**, 338-339 (1989).

*【問い合わせ先】

東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部
カスタマーサポートセンター
〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川 2743-1
フリーダイヤル (0120) 17-1200
TEL. (0467) 76-5384
FAX. (0467) 79-2550

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

製造販売元



東ソー株式会社

東京都港区芝 3-8-2

TEL. (03)5427-5181

FAX. (03)5427-5220

製造元



東ソー・エイアイエイ株式会社

富山県富山市岩瀬古志町 2 番地



Европейски потребители / Evropští zákazníci /
Europæiske kunder / Europäische Kunden /
European customers / Ευρωπαίοι πελάτες / Clientes
europeos / Euroopa kliendid / Consommateurs européens /
Európai ügyfelek / Clienti europei / Europolis klientai / Eiropas
klienti / Klienci europejscy / Clientes europeus / Clientii europeni /
Evropski kupci / Európski zákazníci / Europeiska kunder

bg Инструкции за употреба на различни езици са на
разположение на нашия уебсайт: www.tosohbioscience.eu в
раздела Помощ и поддръжка (Service & Support). Хартиено
копие може да бъде получено на fax +32 13 66 47 49 или e-mail:
info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Този продукт съдържа материали с човешки или
животински произход и трябва да бъде третиран като
потенциално инфекциозен.

cs Návod k použití v různých jazycích je dostupný na našich
webových stránkách: www.tosohbioscience.eu v sekci "Service
& Support". Tištěnou verzi můžete obdržet faxem, číslo: +32
13 66 47 49, nebo e-mailem: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Tento výrobek obsahuje materiály pocházející ze zvířat
nebo od lidí a je třeba s nimi zacházet jako s potenciálně
infekčními.

da Flersprogede brugsanvisninger findes på vores hjemmeside:
www.tosohbioscience.eu under "Service & Support" sektionen.
Tryk et brugsanvisning kan rekvireres pr. fax +32 13 66 47 49
eller e-mail: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Dette produkt indeholder menneskelige eller animalske
udgangsmaterialer og bør behandles som potentielt infektiøst.

de Bedienungsanleitungen in verschiedenen Sprachen sind auf
unserer Webseite www.tosohbioscience.eu im Kapitel „Service
& Support“ erhältlich. Ein Papierexemplar erhalten Sie auf
schriftliche Anfrage an Faxnummer +32 13 66 47 49 oder per
E-Mail an: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Dieses Produkt enthält menschliches oder tierisches
Basismaterial und sollte daher wie eine potenzielle
Infektionsquelle behandelt werden.

el Θα βρείτε τις Οδηγίες χρήσης σε πολλές γλώσσες στη διαδικτυακή
τοποθεσία μας: www.tosohbioscience.eu στην ενότητα "Service &
Support". Μπορείτε να λάβετε την έντυπη μορφή υποβάλλοντας
αίτηση μέσω φαξ στον αριθμό +32 13 66 47 49 ή μέσω
ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Το προϊόν αυτό περιέχει υλικό ανθρώπινης ή ζωικής
προέλευσης και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως δυνητικά
μολυσματικό.

en Instructions For Use in multiple languages are available on our
website: www.tosohbioscience.eu under the "Service &
Support" section. A paper version can be obtained by fax +32
13 66 47 49 or e-mail: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ This product contains human or animal source materials
and should be treated as potentially infectious.

es Las instrucciones de uso están disponibles en diferentes
idiomas en nuestra página web: www.tosohbioscience.eu en la
sección de "Service & Support" (Servicio y Soporte). También
podemos enviarle una versión impresa a través del fax +32 13
66 47 49 o por correo electrónico: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Este producto contiene tejidos de origen humano o animal
y debe ser tratado como producto potencialmente infeccioso.

et Eri keeltes kasutusjuhendid on saadaval meie veebilehel: www.tosohbioscience.eu
alajaotuses „Service & Support”. Paberkandjal versiooni saab tellida faksinumbril +32 13 66 47 49
või e-posti teel: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ See toode sisaldab inim- või loomse päritoluga aineid ning
võib olla nakkusohhtlik.

fr Les instructions d' utilisation sont disponibles en plusieurs
langues sur notre site web, www.tosohbioscience.eu, dans la
rubrique « Service & Support ». Vous pouvez obtenir un
exemplaire papier par fax, au n° +32 13 66 47 49, ou par e-mail,
à l' adresse : info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Ce produit contient des substances animales ou humaines
et doit, par conséquent, être traité comme un produit
potentiellement infectieux.

hu A Használati utasítás több nyelven elérhető webszájtunkon:
www.tosohbioscience.eu, a „Service & Support” (Szolgáltatás
és Támogatás) szekció alatt. Nyomtatott változat igényelhető
faxon a +32 13 66 47 49-es telefonszámon vagy e-mailben:
info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Ez a termék emberi vagy állati forrásanyagokat tartalmaz,
ezért lehetségesen fertőzőként kell kezelni.

it Istruzioni per l' Uso in diverse lingue sono disponibili sul
nostro sito web www.tosohbioscience.eu alla sezione "Service
& Support". Versione cartacea può essere richiesta via fax al
+32 13 66 47 49 o via e-mail a info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Il prodotto contiene materiali di origine umana o animale
e va trattato come potenzialmente infettivo.

lt Naudojimo instrukcijas įvairiomis kalbomis galite rasti mūsų
tinklalapyje www.tosohbioscience.eu skyriuje „Service &
Support”. Popierinę versiją galite gauti faksu +32 13 66 47 49
arba el. paštu info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Šiame gaminyje yra žmogaus arba gyvūnų kilmės medžiagų,
tad elkitės taip, tarsi jie galėtų sukelti infekciją.

lv Lietošanas instrukcijas dažādās valodās ir pieejamas mūsu
interneta vietnē: www.tosohbioscience.eu sadaļā „Service &
Support” (Apkalpošana un Atbalsts). Drukātu versiju
iespējams saņemt pa faksu: +32 13 66 47 49 vai e-pastu:
info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Šis produkts satur cilvēku vai dzīvnieku izejmateriālus un ir
uzskatāms par potenciāli infekciju saturošu.

pl Instrukcja Użytkowania w różnych językach jest dostępna na
naszej stronie internetowej: www.tosohbioscience.eu w zakładce
„Service & Support” (Serwis i Wsparcie). O wersję papierową
można pytać pod nr faksu: +32 13 66 47 49 lub e-mailem:
info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Produkt zawiera materiał pochodzenia ludzkiego lub
zwierzęcego i dlatego należy go traktować jako potencjalnie
zakaźny.

pt As instruções de utilização encontram-se disponíveis em
diversos idiomas no nosso sítio: www.tosohbioscience.eu na
secção "Service & Support" (Serviços e Assistência). Pode ainda
obter uma versão em papel através do fax +32 13 66 47 49 ou
do email info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Este produto contém materiais de origem humana ou
animal e deve ser tratado como potencialmente infeccioso.

ro Instrucţiuni de utilizare în diverse limbi sunt disponibile pe
site-ul nostru: www.tosohbioscience.eu, la secţiunea "Service
& Support" (Service şi asistenţă tehnică). O versiune pe hârtie
poate fi obţinută comandând-o prin fax, la +32 13 66 47 49,
sau prin e-mail, la info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Acest produs conţine materiale de provenienţă umană sau
animală şi trebuie tratate ca potenţial infecţioase.

sl Večjezična navodila za uporabo so na voljo na naši spletni
strani: www.tosohbioscience.eu v razdelku "Service &
Support" (Servis in podpora). V papirni obliki jih lahko
prejmete po faksu: +32 13 66 47 49 ali elektronski pošti:
info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Ta izdelek vsebuje materiale človeškega ali živalskega
izvora, kar lahko privede do okužb.

sk Návod na použitie vo viacerých jazykoch je dostupný na našej
web stránke: www.tosohbioscience.eu, v sekcii "Service &
Support". Vytlačenú verziu možno získať faxom +32 13 66 47
49 alebo cez e-mail: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Tento výrobok obsahuje materiál z ľudských alebo zvieracích
zdrojov a malo by sa s ním zaobchádzať ako s potenciálne
infekčným materiálom

sv Bruksanvisning på flera språk finns att tillgå på vår webbplats:
www.tosohbioscience.eu under rubriken "Service & Support".
En pappersversion kan erhållas per fax +32 13 66 47 49 eller
e-post: info.raqa.eu@tosoh.com.

⚠ Denna produkt innehåller material med humant eller
animalt ursprung och skall behandlas som potentiellt infektiös.

Attention

For North and South American Customers: Please refer to the AIA-AAM Docs on CD for the appropriate information.

Para los Clientes en Norte y Sur América: favor de referirse a los documentos AIA-AAM en Disco para la información apropiada.

Aos clientes da América do Norte e América do Sul: favor consultar os documentos do AIA-AAM que estão em CD para informações adequadas.

Pour les clients en Amérique du Nord et en Amérique du Sud: veuillez consulter les documents AIA-AAM sur le CD pour l'information appropriée.

ST AIA-PACK BMG

For Quantitative Measurement of β_2 microglobulin (BMG) in Serum, Heparinized Plasma or Urine

NAME AND INTENDED USE

ST AIA-PACK BMG is designed for IN VITRO DIAGNOSTIC USE ONLY for the quantitative measurement of β_2 microglobulin (BMG) in human serum, heparinized plasma or urine on TOSOH AIA System Analyzers.

SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

Human β_2 microglobulin (BMG) is a single polypeptide of 100 amino acids, identified in 1968 by Berggard et al (1). The molecular weight of BMG is 11,800 daltons and represents the light-chain moiety of the major histocompatibility complex class antigens (2-4). It is worth noting that BMG shows approximately 35% sequence homology with immunoglobulin domains. BMG is shed from the cell surface of all nucleated cells (2,3) during growth and differentiation, and cleared in the kidneys by filtration through the glomeruli. Since it is reabsorbed by the proximal tubular cells (5) and degraded, only trace amounts are detected in urine from healthy individuals, whereas marked elevation is seen in patients with proximal tubular dysfunctions due to exposure to aminoglycosides (6), anti-cancer or inflammatory drugs (7,8) and heavy metals (9). Determination of serum BMG is of diagnostic value in a variety of disorders. It can be used to assess glomerular function in advanced renal disease (10,11) and after renal transplantation (12,13). It can provide a measure of tumor burden and prognosis in patients with multiple myeloma (14,15), B cell lymphoma (16) and chronic lymphocytic leukemia (17). It is useful to monitor disease activity in chronic inflammatory disorders, such as rheumatoid arthritis (18), systemic lupus erythematosus (19), Sjogren's syndrome (20), and Crohn's disease (21). More recently, BMG has been reported to be of value in monitoring patients with HIV infection (22-25).

PRINCIPLE OF THE ASSAY

The ST AIA-PACK BMG is a two-site immunoenzymometric assay which is performed entirely in the AIA-PACK test cups. β_2 microglobulin present in the test sample is bound with monoclonal antibody immobilized on a magnetic solid phase and enzyme-labeled polyclonal antibody in the AIA-PACK test cups. The magnetic beads are washed to remove unbound enzyme-labeled monoclonal antibody and are then incubated with a fluorogenic substrate, 4-methylumbelliferyl phosphate (4MUP). The amount of enzyme-labeled monoclonal antibody that binds to the beads is directly proportional to the β_2 microglobulin concentration in the test sample. A standard curve is constructed, and unknown sample concentrations are calculated using this curve.

MATERIAL PROVIDED (ST AIA-PACK BMG, Cat. No. 0025259)

Plastic test cups containing lyophilized twelve magnetic beads coated with anti- β_2 microglobulin mouse monoclonal antibody and 135 μ L of anti- β_2 microglobulin rabbit polyclonal antibody conjugated to bovine alkaline phosphatase with sodium azide as a preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

The following materials are not provided but are required to perform β_2 microglobulin analysis using the ST AIA-PACK BMG (Cat. No. 0025259) on the TOSOH AIA System Analyzers. They are available separately from TOSOH.

Materials	Cat. No.
AIA Nex-IA or AIA-21	0018539
AIA Nex-IA or AIA-21 LA	0018540
AIA-1800 ST	0019836
AIA-1800 LA	0019837
AIA-2000 ST	0022100
AIA-2000 LA	0022101
AIA-600 II	0019014
AIA-600 II BCR	0019328
AIA-360	0019945
AIA-PACK SUBSTRATE SET II	0020968
AIA-PACK SUBSTRATE REAGENT II	
AIA-PACK SUBSTRATE RECONSTITUENT II	
AIA-PACK BMG CALIBRATOR SET	0020359
CALIBRATOR (1)	0 mg/L
CALIBRATOR (2)	0.0125 mg/L (approx.)
CALIBRATOR (3)	0.05 mg/L (approx.)
CALIBRATOR (4)	0.15 mg/L (approx.)
CALIBRATOR (5)	0.30 mg/L (approx.)
CALIBRATOR (6)	0.42 mg/L (approx.)
AIA-PACK BMG SAMPLE DILUTING CONCENTRATE	0020559
AIA-PACK WASH CONCENTRATE	0020955
AIA-PACK DILUENT CONCENTRATE	0020956
SAMPLE CUPS	0018581
AIA-PACK DETECTOR STANDARDIZATION TEST CUP	0020970
AIA-PACK SAMPLE TREATMENT CUP	0020971

Additional Requirements for AIA Nex-IA / AIA-21 only:

PIPETTE TIPS	0018552
PRELOADED PIPETTE TIPS	0018583
Additional Requirements for AIA-600 II, AIA-1800 and AIA-2000:	
PIPETTE TIPS	0019215
TIP RACK	0019216
PRELOADED PIPETTE TIPS	0022103

Only materials obtained from TOSOH should be used. Materials obtained elsewhere should not be substituted since assay performance is characterized based strictly on TOSOH materials.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- The ST AIA-PACK BMG is intended for in vitro diagnostic use only.
- Test cups from different lots or different assays should not be mixed within a tray.
- The ST AIA-PACK BMG contains sodium azide, which may react with lead or copper plumbing to form potentially explosive metal azides. When disposing of such reagents, always flush with large volumes of water to prevent azide build-up.
- Human serum is not used in the preparation of this product; however, since human specimens will be used for samples and other quality control products in the lab may be derived from human serum, please use standard laboratory safety procedures in handling all specimens and controls.
- Do not use beyond the expiration date.
- The ST AIA-PACK BMG has been designed so that the high dose "hook effect" is not a problem for the vast majority of samples. On the recommended 51-fold dilution, serum or heparinized plasma samples with β_2 microglobulin concentrations between 20 and 102 mg/L will read > 20 mg/L. On the recommended 5-fold dilution, urine samples with β_2 microglobulin concentration between 2.0 and 10.0 mg/L will read > 2.0 mg/L. Using the recommended initial dilutions, the "hook effect" phenomenon may occur at β_2 microglobulin concentrations > 102 mg/L in serum or heparinized plasma, and > 10.0 mg/L in urine.
- TOSOH AIA-1200 series or AIA-600 Immunoassay Analyzers can NOT be used to perform the ST AIA-PACK BMG assay.

STORAGE AND STABILITY

All unopened materials are stable until the expiration date on the label when stored at the specified temperature.

Materials	Cat. No.
2-8°C:	
ST AIA-PACK BMG	0025259
AIA-PACK BMG CALIBRATOR SET	0020359
AIA-PACK BMG SAMPLE DILUTING CONCENTRATE	0020559
AIA-PACK SUBSTRATE SET II	0020968
AIA-PACK WASH CONCENTRATE	0020955
AIA-PACK DILUENT CONCENTRATE	0020956
1-30°C:	
AIA-PACK DETECTOR STANDARDIZATION TEST CUP	0020970
AIA-PACK SAMPLE TREATMENT CUP	0020971

ST AIA-PACK BMG test cups may be stored at 18-25°C for up to 1 day. Calibrators and Sample Diluting Concentrate should be used within 1 day and 7 days of opening or reconstituting, respectively, provided the vials or bottles are kept tightly sealed and refrigerated at 2-8°C. They should be used after equilibrating to 18-25°C for about 30 minutes. The BMG Sample Diluting Solution prepared following the instructions in the I. Reagent Preparation, PROCEDURE section below can be used for up to 90 days provided that 1) it is used with only ST AIA-PACK BMG, 2) it is used for manual dilutions ONLY, and 3) the bottles are kept tightly sealed and refrigerated immediately after use. Reconstituted substrate solution is stable for 3 days at 18-25°C or 7 days at 2-8°C. Working diluent and wash solutions are stable for 30 days at 18-25°C. Reagents should not be used if they appear cloudy or discolored.

SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING

- Serum or heparinized plasma or urine is required for the assay. EDTA and citrated plasma SHOULD NOT BE USED.
- If using serum, a venous blood sample is collected aseptically without additives. Store at 18-25°C until a clot has formed (usually 15-45 minutes), then centrifuge to obtain the serum specimen for assay.
- If using heparinized plasma, a venous blood sample is collected aseptically with designated additive. Centrifuge and separate plasma from the packed cells as soon as possible.
- Urine should be collected in a container to which no preservatives have been added. After collection the urine pH should be adjusted to read 7-8 if the testing will not be done immediately.
- Specimen types should not be used interchangeably during serial monitoring of an individual patient. Measured concentrations may vary slightly between sample types in certain patients.
- Samples may be stored at 2-8°C for up to 24 hours prior to analysis. If the analysis cannot be done within 24 hours, the sample should be stored frozen at -20°C or below for up to 60 days.
- Repeated freeze-thaw cycles should be avoided. Turbid serum samples or samples containing particulate matter should be centrifuged prior to testing. Prior to assay, bring frozen samples to 18-25°C slowly and mix gently.
- All patient specimens require dilution prior to analysis. Serum or heparinized plasma specimens are diluted by 51 fold and urine specimens by 5 fold with the BMG Sample Diluting Solution prepared following the instructions in the I. Reagent Preparation, PROCEDURE section below. The dilution factors are identified in the test file as Sp.1 for serum or heparinized plasma (51) and Sp.2 for urine (5). The AIA Nex-IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-1800 and AIA-2000 will automatically perform these dilutions and calculate the results. For further information regarding instrument operation, consult the specific TOSOH AIA System Operator's Manual. AIA-PACK BMG CALIBRATOR materials do not require dilution prior to assay.
- The diluted sample required for analysis is 15 μ L of serum or heparinized plasma or urine.

PROCEDURE

For the AIA Nex-IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-1800, AIA-2000 and AIA-360, please refer to their Operator's Manual for detailed instructions.

I. Reagent Preparation

A) Substrate Solution

Bring all reagents to 18-25°C before preparing the working reagent. Add the entire contents of the AIA-PACK SUBSTRATE RECONSTITUENT II (100 mL) to the lyophilized AIA-PACK SUBSTRATE REAGENT II and mix thoroughly to dissolve the solid material.

B) Wash Solution

Add the entire contents of the AIA-PACK WASH CONCENTRATE (100 mL) to approximately 2.0 L of CAP Class I or NCCLS Type I Reagent Grade water, mix well, and adjust the final volume to 2.5 L.

C) Diluent

Add the entire contents of the AIA-PACK DILUENT CONCENTRATE (100 mL) to approximately 4.0 L of CAP Class I or NCCLS Type I Reagent Grade water, mix well, and adjust the final volume to 5.0 L.

D) BMG Sample Diluting Solution

Add 90 mL of CAP Class I or NCCLS Type I Reagent Grade water to the AIA-PACK BMG SAMPLE DILUTING CONCENTRATE (10 mL) and mix well.

II. Calibration Procedure

A) Calibration Curve

The calibrators for use with the ST AIA-PACK BMG are prepared gravimetrically and are compared to internal reference standards.

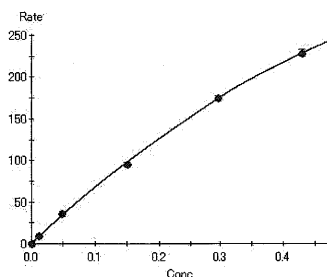
The calibration curve for ST AIA-PACK BMG is stable for up to 90 days. Calibration stability is monitored by quality control performance and is dependent on proper reagent handling and TOSOH AIA System maintenance according to the manufacturer's instructions.

Recalibration may be necessary more frequently if controls are out of the established range for this assay or when certain service procedures are performed (e.g. temperature adjustment, sampling mechanism changes, maintenance of the wash probe or detector lamp adjustment or change). For further information regarding instrument operation, consult the TOSOH AIA System Operator's Manual.

A sample calibration curve from AIA-1800 follows and shows the algorithm used for calculating results. The concentration range of the calibration curve is displayed in 1/51 of the assay range in serum or heparinized plasma specimens and in 1/5 of assay range in urine specimens. The concentrations of patient specimens are calculated by multiplying the concentrations obtained on the calibration curve with the dilution factor. AIA Nex-IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-1800 and AIA-2000 will automatically calculate the concentrations of patient specimens using the dilution factor and report the results.

[#BMG-034] Calibrator Lot: 2000405406070000

$$Y = Ax^2 + Bx^2 + Cx + D$$



B) Calibration Procedure

1. Refer to the appropriate TOSOH AIA System Operator's Manual for the procedural instructions.
2. Verify that both the calibrator lot and concentration numbers have been correctly entered into the software.
3. CALIBRATOR (1) for ST AIA-PACK BMG is provided ready for use. TOSOH recommends that all calibrators be run in triplicate.
4. CALIBRATOR (2)-(6) for ST AIA-PACK BMG are lyophilized. All levels should be reconstituted with 1.0 mL of CAP Class I or NCCLS Type I Reagent Grade water. TOSOH recommends that all calibrators be run in triplicate.

C) Calibration Acceptability Criteria

1. The mean rate for the CALIBRATOR (1) should be < 3.0 nmol/(L·s).
2. Since there is a direct relationship between concentration and rate, the rate should increase as the concentration increases.
3. The replicate values should be within a 10% range.

D) Calibration Review and Acceptance

1. Review the calibration curve carefully, using the criteria listed above.
2. Edit the calibration if necessary, then accept the calibration.

For further information regarding calibration, consult the TOSOH AIA System Operator's Manual.

III. Quality Control Procedure

A) Commercially Available Controls

Commercially available controls should be run at least once per day. It is recommended that at least two levels of controls, normal and abnormal, be used. Laboratory policy for this particular assay designates the following:

Control Material: _____

Frequency: _____

Lot number of control material, acceptable limits, and corrective action to be taken if controls do not meet laboratory criteria will be found in a separate quality control document maintained by the laboratory.

B) Quality Control Procedure

1. Assay quality control specimens as instructed in the specific Operator's Manual for your analyzer. In addition, refer to the TOSOH AIA System Operator's Manual for detailed instructions on defining and editing the files.
2. Quality control material to be run with this assay is defined by individual laboratory policy.

IV. Specimen Processing

A) Preparation

All patient specimens require dilution prior to analysis. Serum or heparinized plasma specimens are diluted by 51 fold and urine specimens by 5 fold with the BMG Sample Diluting Solution. Either diluted or undiluted patient specimens are placed in appropriate positions on the TOSOH AIA System Analyzers. For further information regarding sample preparation and instrument operation, refer to the SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING section and consult the specific TOSOH AIA System Operator's Manual, respectively. Barcoded primary tubes as well as sample cups can be run on AIA Nex-IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-1800, AIA-2000 and AIA-360. When diluted samples are used on the AIA-360, the samples must be manually diluted in sample cups and the sample cups should be placed on the AIA-360. The primary tubes should not be used for diluted samples on the AIA-360.

B) Assay Procedure

1. Ensure a sufficient quantity of ST AIA-PACK BMG test cups for the number of samples to be run.
2. Load patient samples as instructed in the Operator's Manual and proceed with analysis. Note: The AIA Nex-IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-1800 and AIA-2000 will require AIA-PACK SAMPLE TREATMENT CUPS if onboard dilutions are utilized.

PROCEDURAL NOTES

1. Lyophilized substrate must be completely dissolved.
2. Ligand assays performed by the TOSOH AIA System Analyzers require that the laboratory use water designated by the College of American Pathologists as Class I or by NCCLS as Type I. Water should be tested at least once per month and should be free of particulate matter including bacteria. The pH of the water should also be routinely tested. For further information, consult the NCCLS document "Preparation and Testing of Reagent Water in the Clinical Laboratory," NCCLS Document C3-A3, Volume 11 No. 13, originally approved as a guideline by NCCLS in October 1997.
3. If a specimen β_2 microglobulin concentration is found to be greater than 20 mg/L in serum or heparinized plasma specimens or 2.0 mg/L in urine specimens, the specimen should be diluted with the BMG Sample Diluting Solution and reassayed according to the Assay Procedure. The recommended dilution for specimens containing greater than 20 mg/L (serum or heparinized plasma) or 2.0 mg/L (urine) is 1:10. It is desirable to dilute the specimen so that the diluted specimen reads between 2.5 and 15 mg/L in serum and heparinized plasma specimens, and between 0.25 and 1.5 mg/L in urine specimens. If the autodilution feature is not being used, 51-fold or 5-fold dilution must be made for serum or heparinized plasma specimens and for urine specimens, respectively. For further information on the dilution of specimens, refer to the TOSOH AIA System Operator's Manual.
4. The TOSOH AIA System Analyzers can store two different calibration curves for each analyte at one time. Therefore, up to two different lots of ST AIA-PACK BMG test cups can be used during the same run.
5. If the assay specifications for this test are not ready in the system software, the specifications must be entered under test code 065.

CALCULATION OF RESULTS

The TOSOH AIA System Analyzers perform all sample and reagent handling operations automatically. The TOSOH AIA System Analyzers read the rate of fluorescence produced by the reaction and automatically convert the rate to β_2 microglobulin concentration in mg/L.

For samples requiring dilution, the AIA Nex-IA / AIA-21, AIA-600 II, AIA-1800 and AIA-2000 will automatically perform dilution and calculate results if the dilution factors are entered into the software. Dilution factors may be entered into the Test File, or pre-defined dilution factors may be selected in Specimen Processing.

EVALUATION OF RESULTS

Quality Control

In order to monitor and evaluate the precision of the analytical performance, it is recommended that commercially available control samples should be assayed according to the local regulations.

The minimum recommendations for the frequency of running internal control material are:

After calibration, three levels of the internal control are run in order to accept the calibration curve.

The three levels of controls are repeated when certain service procedures are performed (e.g. temperature adjustment, sampling mechanism changes, maintenance of the wash probe or detector lamp adjustment or change).

After daily maintenance, at least two levels of the control should be run in order to verify the overall performance of the TOSOH AIA System Analyzers.

If one or more control sample value(s) is out of the acceptable range, it is necessary to investigate the validity of the calibration curve before reporting patient results.

Standard laboratory procedures should be followed in accordance with the strict regulatory agency under which the laboratory operates.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

- For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should be used in conjunction with other data (e.g. symptoms, results of other tests, clinical impressions, therapy, etc.).
- Using ST AIA-PACK BMG, the highest concentration of β_2 microglobulin measurable by 51-fold dilution (for serum or heparinized plasma specimens) or 5-fold dilution (for urine specimens) with the BMG Sample Diluting Solution is 0.4 mg/L, which corresponds to 20 mg/L in serum and heparinized plasma, and 2.0 mg/L in urine. The lowest measurable concentration of β_2 microglobulin is 0.002 mg/L (assay sensitivity), which corresponds to 0.10 mg/L in serum and heparinized plasma, and 0.010 mg/L in urine. Specimens that read < 0.002 mg/L may be repeated on a lesser dilution, and results calculated using the used dilution factor.
- Although the approximate value of the highest calibrator is 0.42 mg/L, the exact concentration may be slightly different. The assay specification, ASSAY RANGE HIGH, should be defined as the upper limit of the assay range, 0.4 mg/L, which corresponds to 20 mg/L in original serum and heparinized plasma specimens (dilution factor 51), and 2.0 mg/L in original urine specimens (dilution factor 5).
- Although hemolysis has an insignificant effect on the assay, hemolyzed samples may indicate mistreatment of a specimen prior to assay and results should be interpreted with caution.
- Lipemia has an insignificant effect on the assay except in the case of gross lipemia where spatial interference may occur.
- Specimens from patients taking medicines and/or medical treatment may show erroneous results.
- Specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). Such specimens may show falsely elevated values when tested for β_2 microglobulin.
- For a more complete understanding of the limitations of this procedure, please refer to the SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING, WARNINGS AND PRECAUTIONS, STORAGE AND STABILITY, and PROCEDURAL NOTES sections in this insert sheet.

EXPECTED VALUES

Each laboratory should determine a reference interval which corresponds to the characteristics of the population being tested. As with all diagnostic procedures, clinical results must be interpreted with regard to concomitant medications administered to the patient (26).

Reference Ranges

The intervals given here were determined in 161 serum samples and 54 urine samples from apparently healthy Asian individuals.

Reference Interval	
Serum	0.85 - 1.62 mg/L
Urine	0.027 - 0.265 mg/L

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

ACCURACY

- a. Recovery: Three serum pools and three urine pools were spiked with three different levels of β_2 microglobulin and assayed before and after spiking.

Sample	Initial Value (mg/L)	BMG Added (mg/L)	Expected Value (mg/L)	Measured Value (mg/L)	Percent Recovery (%)
Serum A1	0.021	0.094	0.115	0.116	100.9
	0.021	0.047	0.068	0.065	95.6
	0.021	0.023	0.044	0.042	95.5
Serum B1	0.021	0.094	0.115	0.120	104.3
	0.021	0.047	0.068	0.068	100.0
	0.021	0.023	0.044	0.044	100.0
Serum C1	0.026	0.094	0.120	0.127	105.8
	0.026	0.047	0.073	0.072	98.6
	0.026	0.023	0.049	0.050	102.0
Urine A1	0.021	0.248	0.269	0.256	95.2
	0.021	0.124	0.145	0.138	95.2
	0.021	0.062	0.083	0.076	91.6
Urine B1	0.000	0.248	0.248	0.240	96.8
	0.000	0.124	0.124	0.110	88.7
	0.000	0.062	0.062	0.054	87.1
Urine C1	0.015	0.248	0.263	0.250	95.1
	0.015	0.124	0.139	0.129	92.8
	0.015	0.062	0.077	0.069	89.6

- b. Dilution: Three serum samples and three urine samples containing high concentrations of β_2 microglobulin were serially diluted with the BMG Sample Diluting Solution and assayed.

Sample	Dilution Factor	Expected Value (mg/L)	Measured Value (mg/L)	Percent Recovery (%)
Serum A2	none		0.397	
	7.5/10	0.298	0.285	95.6
	5.0/10	0.199	0.188	94.5
	2.5/10	0.099	0.091	91.9
	1.0/10	0.040	0.036	90.0
Serum B2	none		0.352	
	7.5/10	0.264	0.256	97.0
	5.0/10	0.176	0.162	92.0
	2.5/10	0.088	0.079	89.8
	1.0/10	0.035	0.031	88.6
Serum C2	none		0.340	
	7.5/10	0.255	0.261	102.4
	5.0/10	0.170	0.178	104.7
	2.5/10	0.085	0.087	102.4
	1.0/10	0.034	0.036	105.9
Urine A2	none		0.377	
	7.5/10	0.283	0.272	96.1
	5.0/10	0.189	0.185	97.9
	2.5/10	0.094	0.086	91.5
	1.0/10	0.038	0.035	92.1
Urine B2	none		0.383	
	7.5/10	0.287	0.269	93.7
	5.0/10	0.191	0.182	95.3
	2.5/10	0.096	0.086	89.6
	1.0/10	0.038	0.035	92.1

Urine C2	none		0.413	
	7.5/10	0.310	0.303	97.7
	5.0/10	0.207	0.205	99.0
	2.5/10	0.103	0.097	94.2
	1.0/10	0.041	0.038	92.7

PRECISION

- a. Within run precision was determined using three serum controls and two urine controls in a total of 20 runs. Within each run, one set of duplicates per control was assayed. The mean of each duplicate was used to obtain the pooled standard deviation (SD), which was then used to calculate the coefficient of variation (CV).

Sample	Mean (mg/L)	Pooled SD (mg/L)	CV (%)
Serum A3	0.023	0.00074	3.2
Serum B3	0.103	0.00250	2.4
Serum C3	0.247	0.00504	2.0
Urine A3	0.028	0.00047	1.7
Urine B3	0.227	0.00397	1.7

- b. Total precision was determined by the duplicate assay of three serum controls and two urine controls in 20 separate runs. The means of each run were used to calculate the pooled standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV).

Sample	Mean (mg/L)	Pooled SD (mg/L)	CV (%)
Serum A3	0.023	0.00109	4.7
Serum B3	0.103	0.00386	3.7
Serum C3	0.247	0.00932	3.8
Urine A3	0.028	0.00087	3.1
Urine B3	0.227	0.00745	3.3

CORRELATION

The correlation between serum (x) and heparinized plasma (y) on ST AIA-PACK BMG was carried out using 67 patient specimens.

Slope	0.982
y-Intercept	-0.096
Correlation Coefficient	0.986
Range of Samples	0.71-19.97
Number of Samples	67

SENSITIVITY

The minimal detectable concentration (MDC) of β_2 microglobulin is estimated to be 0.002 mg/L which corresponds to 0.10 mg/L in original serum and heparinized plasma specimens (dilution factor 51) and corresponds to 0.01 mg/L in original urine specimens (dilution factor 5). The MDC is defined as the concentration of β_2 microglobulin which corresponds to the rate of fluorescence that is two standard deviations from the mean rate of fluorescence of 20 replicate determinations of a CALIBRATOR (1).

INTERFERENCE

Interference is defined, for the purposes of this study, as recovery outside of 10% of the known mean concentration of the specimen after the following substances are added to human specimens.

- Hemoglobin (up to 390 mg/dL), free bilirubin (up to 17 mg/dL) and conjugated bilirubin (up to 18 mg/dL) do not interfere with the assay.
- Lipemia, as indicated by triglyceride concentration (up to 1,600 mg/dL), does not interfere with the assay.
- Ascorbic acid (up to 20 mg/dL) does not interfere with the assay.
- Protein, as indicated by human albumin concentration (up to 5.0 g/dL), does not interfere with the assay.
- Heparin (up to 100 U/mL) does not interfere with the assay.

REFERENCES

- Berggard, I., and Bearn, A. G., Isolation and Properties of a Low Molecular Weight β_2 -Microglobulin Occurring in Human Biological Fluids. J. Biol. Chem. 243:4095 (1968).
- Nakamoro, K., et al., Multiple Common Properties of β_2 -Microglobulin and the Common Portion Fragment Derived from HLA Antigen Molecules. Proc Natl Acad Sci USA 70:2863-2865 (1973).
- Grey, H. M., Kubo, R. T., et al., The Small Subunit of HLA is β_2 -Microglobulin. J. Exp. Med. 138:1608 (1973).
- Peterson, P. A., et al., Proc Natl Acad Sci USA 71:35-39 (1974).
- Ervin, P. E., Wibell, L., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29:69-73 (1972).
- Schentag, J. J., et al., Early Detection of Aminoglycoside Nephrotoxicity with Urinary Beta-2-Microglobulin. J. Med. 9:201-210 (1978).
- Fleming, J. J., et al., Increased Urinary β_2 -Microglobulin after Cancer Chemotherapy. Cancer Treat. Rep. 64:581-588 (1980).
- Merle, L. J., et al., Renal Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Gold. Clin. Pharmacol. Ther. 28:216-222 (1980).
- Kjellstrom, T., Piscator, M., Phadedoc Diagnostic Communications No.1 (1979) Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden.
- Wibell, L., et al., Noninvasive Monitoring of Renal Transplant Function by Analysis of beta2-Microglobulin. Nephron 10:320-331 (1973).
- Shea, P. H., et al., Nephron 29:30-35 (1981).
- Bernier, G. M., Post, R. S., β_2 -Microglobulin. A Marker of Renal Homograft Survival, Transplantation 15:176 (1973).
- Edwards, L. C., et al., Noninvasive Monitoring of Renal Transplant Function by Analysis of beta 2-Microglobulin, Kidney International 23:767 (1983).
- Morrell, A., Riesen, W., Serum β_2 -Microglobulin, Serum Creatinine, and Bone Marrow Plasma Cells in Benign and Malignant Monoclonal Gammopathy, Acta Haematol (Basel) 65:87 (1980).
- Bataille, R., et al., Prognostic Factors and Staging in Multiple Myeloma: A Reappraisal. J. of Clin. Oncol. 4:80 (1986).
- Cassuto, J. P., et al., β_2 -microglobulin, a Tumour Marker of Lymphoproliferative Disorders. Lancet 2:950 (1978).
- Simonsson, B., β_2 -Microglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia, Scand. J. Haematol. 24:174 (1980).
- Crisp, A. J., et al., β_2 -Microglobulin Plasma Levels Reflect Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. J. of Rheumatology 10:954 (1983).
- Weissel, M., et al., Serum β_2 -Microglobulin and SLE. Arthritis Rheum. 19:968 (1976).
- Strom, T., Serum β_2 -Microglobulin in Sjogren's Syndrome, Scand. J. Rheumatol. 7:97 (1978).
- Descos, L., et al., Serum levels of β_2 -Microglobulin - a New Marker of Activity in Crohn's Disease. New England J. Med. 301:440 (1979).
- Bhalla, R. R., Schwartz, M. K., Routine use of β_2 -Microglobulin Assays, Clin. Chem. 33:1957 (1987).
- Lambin, P., et al., Neopterin and β_2 -Microglobulin in Serum of HIV Seropositive Subjects During a Two-Year Follow-up. Clin. Chem. 34:1367 (1988).
- Fahey, J. L., et al., Enhanced Prediction of AIDS in HIV Seropositive Asymptomatic Men: Relative Value of 8 Cellular and Serologic Markers Singly and in Combination. 5th Int. AIDS Conference, Montreal, W. A. P. 62 (June 1989).
- Edelson, R., et al., Comparison of Activation Markers for Progression to AIDS, Ibid., W.A.P.76.
- Young, D., Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 3rd Edition, Washington, DC, American Association for Clinical Chemistry Press (1990).



TOSOH CORPORATION
Shiba-koen First Bldg.
3-8-2 Shiba, Minato-ku, Tokyo 105-8623
Japan
Phone :+81-3-5427-5181
Fax :+81-3-5427-5220



TOSOH EUROPE N.V.
Transportstraat 4
B-3980 Tessenderlo, Belgium
Phone :+32-13-66 88 30
Fax :+32-13-66 47 49



TOSOH BIOSCIENCE, INC.
6000 Shoreline Ct., Suite 101
South San Francisco, CA94080, USA
Phone :+1-650-615-4970
Fax :+1-650-615-0415
Phone : (800)248-6764
Fax : (800)685-7595

